

アセビの花の有毒成分に関する研究

著者	小倉 勝
号	36
発行年	1971
URL	http://hdl.handle.net/10097/15520

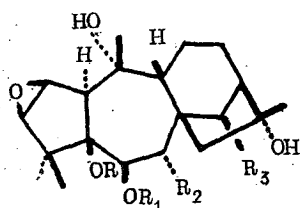
氏 名（本籍）	お ぐら まさる 小 倉 勝
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 3 6 号
学位授与年月日	昭 和 4 7 年 3 月 2 4 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
研究科専門課程	東北大学大学院薬学研究科 （博士課程）薬学専攻
学 位 論 文 題 目	アセビの花の有毒成分に関する研究

（主 査）

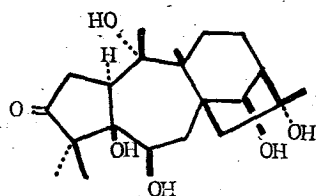
論文審査委員 教授 竹 本 常 松 教授 亀 谷 哲 治
教授 南 原 利 夫

論文内容要旨

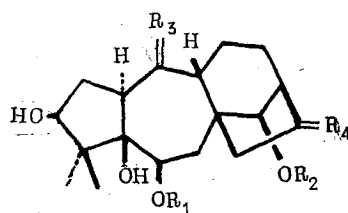
ツツジ科 (Ericaceae) に属するアセビ *Pieris japonica* (Thunb.) D. Don の毒性については古くから着目され、すでに 1882 年、asebotoxin と名づけられた有毒物質の記載がある。その後も研究が続けられ、葉から grayanotoxin III が、花から pieristoxin A, B, C, asebotoxin I, II, III が単離報告されている。一方、同様の生理作用を有する物質が他のツツジ科植物からも分離され、Chart 1 に掲げるような結果が得られている。



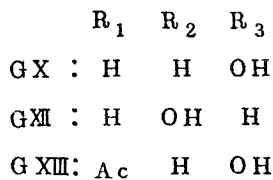
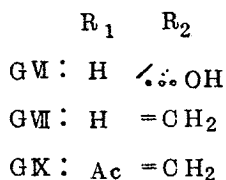
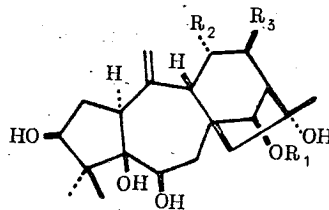
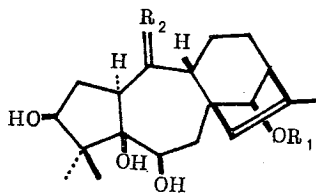
	R_1	R_2	R_3
RI :	Ac	H	OAc
RII :	Ac	H	OH
RIII :	H	H	OH
AIII :	H	H	OH
L :	Ac	OH	H



G V



	R_1	R_2	R_3	R_4
GI :	H	Ac	$\diagdown \dots OH$	$\diagdown \dots OH$
GII :	H	H	$=CH_2$	$\diagdown \dots OH$
GIII :	H	H	$\diagdown \dots OH$	$\diagdown \dots OH$
GIV :	H	Ac	$=CH_2$	$\diagdown \dots OH$
GVI :	H	H	$=CH_2$	$=CH_2$
GXI :	H	Ac	$=CH_2$	$=CH_2$
AI :	H	Pro	$\diagdown \dots OH$	$\diagdown \dots OH$
AII :	H	Pro	$=CH_2$	$\diagdown \dots OH$
BIV :	Ac	Ac	$\diagdown \dots OH$	$\diagdown \dots OH$



A: Asebotoxin, Ac: Acetyl,

G: Grayanotoxin,

L: Lyoniatoxin, Pro: Propionyl,

R: Rhodojaponin,

Chart 1

著者はツツジ科植物の有毒成分に関する研究の一環としてアセビの花をさらに精査して, asebotoxin V (1), V (2), VI (3), VII (4) と名づけた新有毒成分を単離し, その化学構造を chart 2 に示した如く解明するとともに, これら成分と Chart 1 に掲げた物質をも含めてその立体構造に関して残された問題点である C-1 位の水素の配位を明らかにした。また上述のアンドロメダン化合物について毒性と構造の相関関係をも調べた。

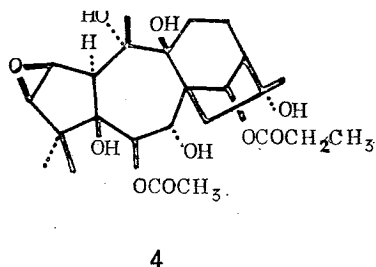
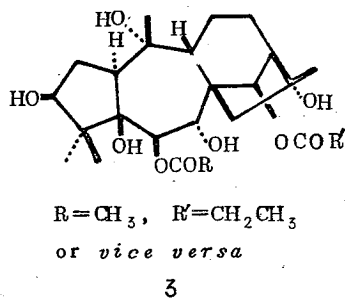
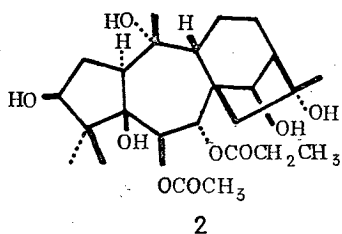
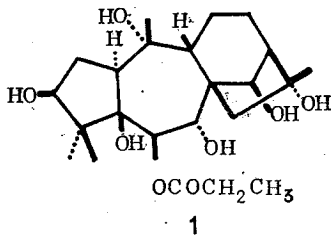
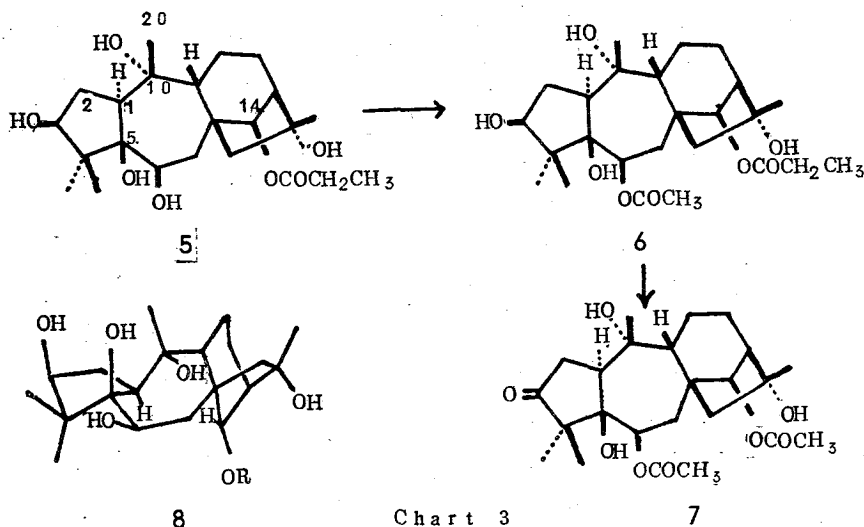


Chart 2

1. アンドロメタン化合物の立体構造

アンドロメタン化合物の立体構造については数多くの論議がなされており、C-1位の水素の配位が論争点として残されている。柿沢ら、松本らは誘導体の物理化学的知見よりC-1位の水素は β 配位であるとし、一方、岩佐ら、熊沢らは種々の化学反応より α 配位を主張している。

著者は以下の知見、すなわち、ⅰ) C-2位、C-3位にエポキシ基をもつ rhodojaponin 系化合物がNMRにおいてC-1位の水素とC-2位の水素との間に1 Hzの結合定数を有していること、ⅱ) Asebotoxin I (5) の誘導体 (6, 7) のNMDRにおいてC-1位の水素とC-20位の水素との間に遠隔結合が、C-1位の水素とC-14位の水素との間にNOEが認められること、ⅲ) 7のORD曲線が負のコットン効果を示すことよりアンドロメタン化合物のC-1位の水素は α 配位であり、したがって、8式で示される立体配座をとることを明らかにした。



2. Asebotoxin IV, V, VIの立体構造

Asebotoxin V は組成 $C_{25}H_{40}O_9$, mp $280-281^\circ$ の無色針状結晶である。Asebotoxin V (2) のIR, NMR, NMDRがアンドロメタン化合物のそれらと類似していることから本物質も同様のアンドロメタン骨格を有していることが推察され、3, 14-dehydrograyanotoxin III 6-acetate (9) と3, 14-dehydroasebotoxin V (10) のORD, CD曲線が一致したことからアンドロメタン骨格を有していることが確認された。Asebotoxin V (2) のNMDRから得られる知見をアンドロメタン骨格にあてはめると11式が得られる。asebotoxin V (2) をアルカリで処理するとmonodeacylasebotoxin V (12) が得られる。12はNMRにおいてアセトキシル基に基づくシグナルが認められ、か

つ過ヨウ素酸を消費しないことから C-6 位にアセトキシル基を有していることが明らかとなつた。

以上の事実より asebotoxin V は C-6 位にアセトキシル基, C-7 位にプロピオニルオキシ基を有する 2 式で表わされると結論した。

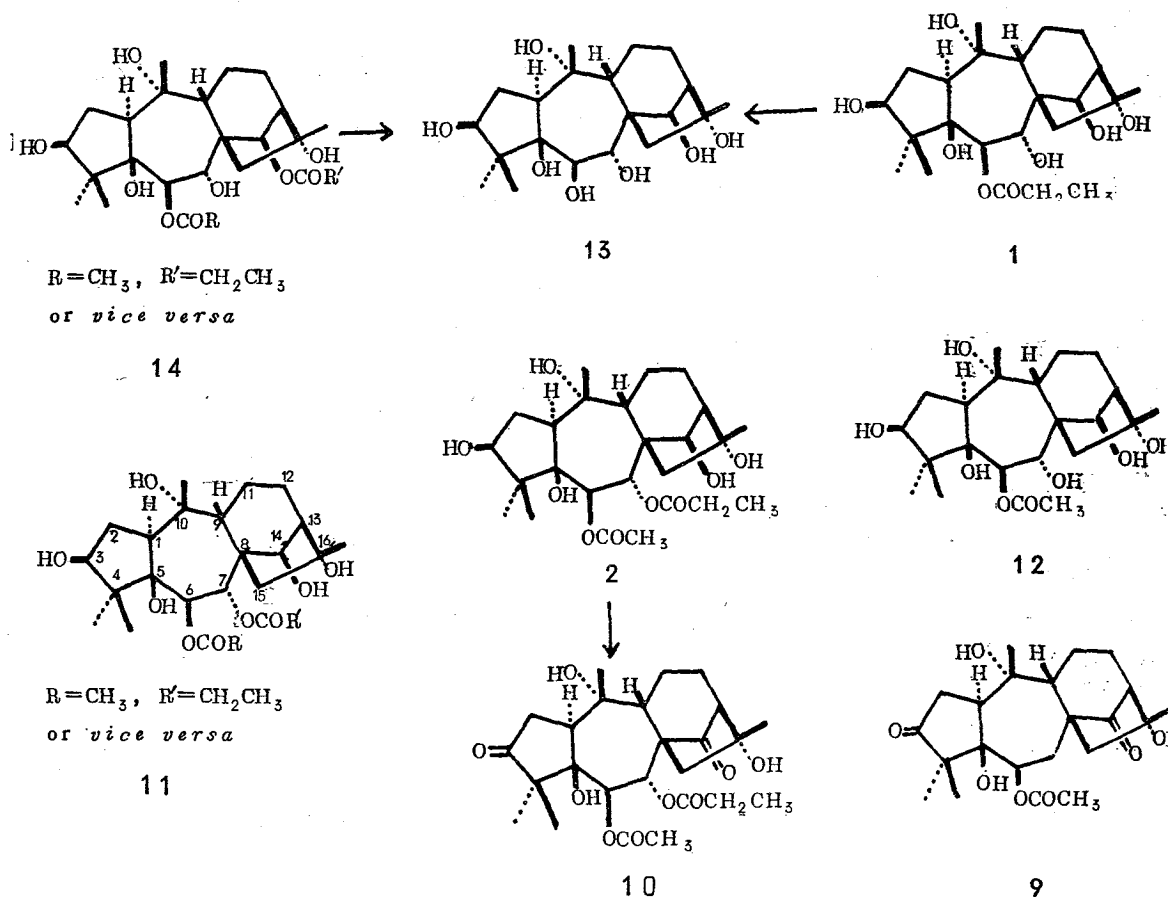


Chart 4

Asebotoxin N は組成 $C_{23}H_{38}O_8$, mp $229-230^\circ$ の無色針状結晶である。NMR よりプロピオニルオキシ基をエステルとして有していることが明らかとなつた。Asebotoxin N (1) をアルカリ処理して得られる deacylasebotoxin N (13) が bisdeacylasebotoxin V (13) と一致することから asebotoxin N (1) は asebotoxin V と同じ骨格を有していることがわかつた。

Asebotoxin N (1) が過ヨウ素酸を消費しないこと, NMDR においてエステル化された

水酸基のつく炭素上のメチン水素とC-1位の水素との間にNOEが認められたことからC-6位にプロピオニルオキシ基が存在していることが確認された。

かくてasebotoxin VIが1式で示されることが明らかになった。

Asebotoxin VIは組成 $C_{25}H_{40}O_9$, mp 203-204°の無色針状結晶である。NMRよりプロピオニルオキシ基, アセトキシル基の存在が認められた。アルカリ処理して得られるbisdeacylasebotoxin VI (13)がbisdeacylasebotoxin V (13)と一致したことから同一の骨格を有していることが明らかとなった。13と14のNMRの比較よりC-14位およびC-6位またはC-7位がエステル化されていることがわかり, asebotoxin VI (14)が過ヨウ素酸を消費しないことからC-6位にエステルが存在していることが確認された。

以上の事実よりそのエステルの関係はまだ不明であるが, asebotoxin VIは14式で示されることが明らかとなった。

3. Asebotoxin VIIの立体構造とアンドロメダン化合物の毒性試験

Asebotoxin VIIは組成 $C_{25}H_{38}O_{10}$, mp 196-199°の無晶形物質である。IR, NMR, NMDRデータがrhodojaponin系化合物と類似していることから同様のアンドロメダン骨格を有していることが推察された。asebotoxin VII (4)およびbisdeacylasebotoxin VII 7, 14-diacetate (15)のNMDRから得られる知見と組成式との考察からasebotoxin VIIに対して16式を与えた。16-norketoasebotoxin VII (17)のORD曲線が16-norketorhodojaponin III, 16-norketolyoniatoxinのそれと類似していることからアンドロメダン骨格の存在が支持される。Bisdeacylasebotoxin VII 14-acetate (18)の過ヨウ素酸酸化によりhemiacetal-hemiketal (19)が得られることから16式において帰属不明であった3級水酸基はC-9位に存在することが明らかとなった。Asebotoxin VII (14)をアルカリ処理して得られるmonodeacylasebotoxin VII (20)のNMRにおいてアセトキシル基が認められ, かつ過ヨウ素酸を消費しないことからC-6位にアセトキシル基の存在することが明らかになった。

以上の事実よりasebotoxin VIIは4式で示されると結論した。

次にアンドロメダン化合物の毒性試験の結果はTable Iに示すようなLD₅₀が得られ, 作用発現において捻転性けいれんと唾液分泌亢進に特徴をもつこと, grayanotoxin IIIに関してC-6位の水酸基が毒性発現に大きく寄与しており, C-10位, C-14位の水酸基もわずかながら寄与していること, また, C-7位, C-9位に水酸基が導入されると毒性は弱まり, C-2位, C-3位にエポキシ基が導入されると毒性は強くなること, C-16位の水酸基はほとんど寄与していないことが明らかとなった。

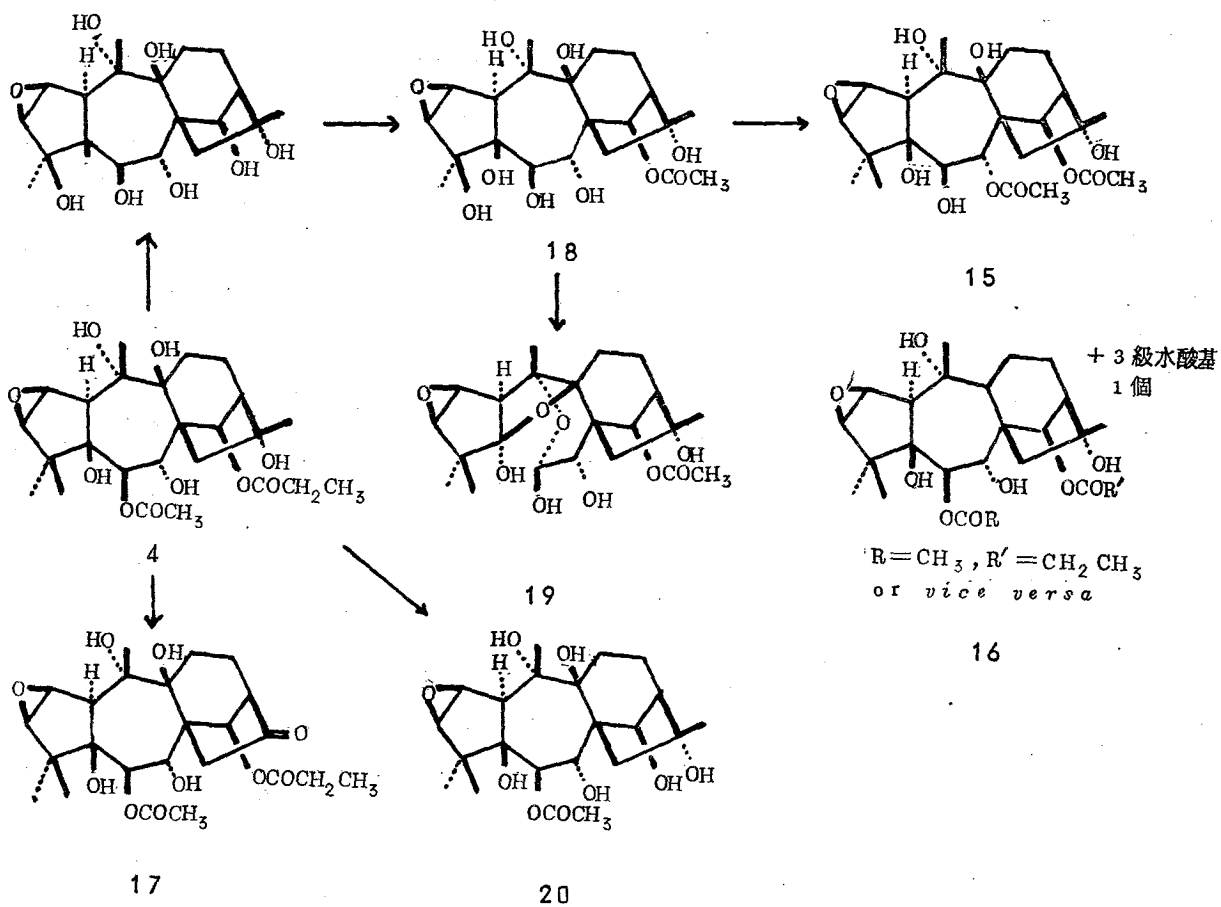


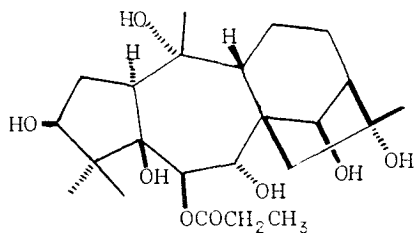
Chart 5

Table I. LD₅₀ of Andromedane Compounds

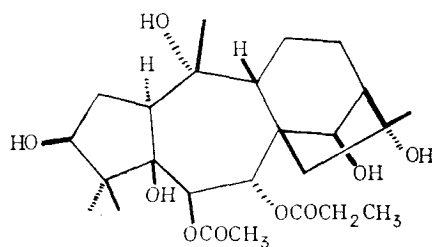
	LD ₅₀ (mg/kg)	P=0.05
Rhodojaponin III	0.40	0.36-0.43
Deacetyllyoniatoxin	0.61	0.56-0.67
Grayanotoxin VI	0.83	0.75-0.89
Grayanotoxin III	0.84	0.77-0.90
Grayanotoxin I	1.31	1.19-1.44
Bisdeacylasebotoxin V	2.28	2.09-2.49
Bisdeacylasebotoxin VIII	6.52	5.82-7.17
Grayanotoxin VII	12.37	10.46-13.56
Grayanotoxin VIII	12.63	11.46-14.01
Grayanotoxin II	26.10	23.70-28.71
Grayanotoxin III 6-acetate	>100	
Rhodojaponin IV	>100	
Grayanotoxin II 6-acetate	>100	

審 査 結 果 の 要 旨

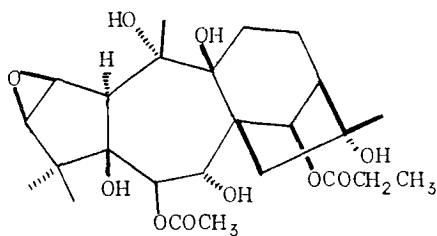
著者はアセビ *Pieris japonica* (THUNB.) D. DON の花の有毒成分を検索し、新たに asebotoxin IV, V および VII と名づけた 3 種の有毒物質を単離し、その化学構造を解明した。これらの物質は C-7 位に水酸基またはプロピオニルオキシ基をもつ点および C-7 位と C-9 位に水酸基をもつ点で新規性を有する。



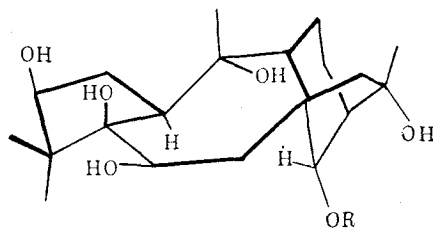
Asebotoxin IV



Asebotoxin V



Asebotoxin VII



A

さらに、ツツジ科植物の有毒成分に共通したアンドロメダン骨格について検討を加えた結果、これまで論議的とされていた C-1 位の水素は α 配位であることを確かめ、アンドロメダン骨格の立体配座を A 式で示した。

また、ツツジ科植物の有毒成分の毒性を比較した結果、1) C-6 位の水酸基は毒性に大きく寄与している、2) C-10 位および C-14 位の水酸基も毒性に寄与している、3) C-2 位、C-3 位間のエポキシ基は毒性を増大させる、4) C-7 位および C-9 位の水酸基は毒性を低下させることを認めた。

本論文はこれらの知見を詳細に論述したものであり、学位論文として価値あるものと認める。